



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.013

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.013

• 论著 •

大分割立体定向放疗联合重组人血管内皮抑制素治疗复发性脑胶质瘤的疗效分析

高丽萍 曹风军

【摘要】 目的 探讨大分割立体定向放疗(简称大分割放疗)联合重组人血管内皮抑制素治疗复发性脑胶质瘤的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析我院采用大分割放疗联合重组人血管内皮抑制素治疗的 21 例复发性脑胶质瘤患者的一般资料、临床资料、客观缓解率(ORR)、中位无进展生存(PFS)期、中位总生存(OS)期及完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、病情进展(PD)情况、治疗期间的不良反应发生情况。对高级别(Ⅲ级和Ⅳ级)患者的病理类型分类进行生存分析。**结果** 21 例患者的 ORR 为 76.2%,其中 CR 5 例(23.8%),PR 11 例(52.4%)。21 例患者中位 PFS 期为 7.2(4.5~15.0)个月,中位 OS 期为 13.2(6.3~20.1)个月。生存分析曲线结果显示,患者的中位 OS 期与病理类型有关($P < 0.01$)。所有患者临床和影像学随访结果均未见放射性脑坏死。**结论** 大分割联合重组人血管内皮抑制素的治疗方式具有良好的安全性,患者的不良事件发生率低,且多数为 1 级和 2 级。

【关键词】 大分割放疗; 重组人血管内皮抑制素; 复发性脑胶质瘤; 疗效; 安全性

【中图分类号】 R739.41 **【文献标识码】** A

恶性胶质瘤是成人最常见的原发性中枢神经系统肿瘤,占有恶性脑肿瘤的 70% 以上^[1]。已接受标准治疗的恶性胶质瘤的复发率仍然较高。近年来,再程放疗已逐渐成为了复发性恶性胶质瘤的重要治疗手段^[2]。多项研究表明,大分割立体定向放疗(简称大分割放疗)对于复发性恶性胶质瘤已展现了较好的疗效^[3-5]。然而,大分割放疗所导致的不良反应,尤其是放射性脑坏死严重影响了患者的生活质量。研究表明,大分割放疗联合贝伐珠单抗可改善患者脑水肿,降低其放射性脑坏死的发生^[6-7]。重组人血管内皮抑制素也是抗血管生成药物,目前关于大分割放疗联合重组人血管内皮抑制素治疗复发性脑胶质瘤的研究较少。本研究回顾性分析了本院 21 例复发性脑胶质瘤患者的临床资料,探讨大分割放疗联合重组人血管内皮抑制素治疗复发性脑胶质瘤的临床疗效和安全性。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入 2015 年 1 月~2019 年 6 月于我中心就诊的复发性脑胶质瘤患者 21 例。纳入标准:

(1)经组织学或细胞学确诊为脑胶质瘤;(2)既往接受脑胶质瘤标准治疗方案治疗后复发且不能手术或因个人原因不愿手术;(3)接受大分割放疗联合重组人血管内皮抑制素治疗;(4)两次放疗间隔时间 > 6 个月;(5)卡氏体力状况(KPS)评分 > 60 分;(6)治疗后生存期 > 3 个月;(7)颅脑磁共振检查结果至少有 1 个可测量病灶;(8)肝肾功能及造血系统正常;(9)治疗前均签署知情同意书。排除标准:(1)资料不全;(2)年龄 < 18 岁;(3)有严重精神疾病,无法配合随访;(4)住院期间发生急性心力衰竭、急性肾损伤;(5)合并其他器官原发肿瘤;(6)非脑胶质瘤直接相关原因死亡。

2. 方法

(1)一般资料和临床资料:收集所有患者的一般资料(性别、年龄)和临床资料(胶质瘤分级、肿瘤体积、中位放射野的数量、初次放疗与再次放疗间隔时间)。

(2)治疗方法:所有患者采取大分割放疗联合重组人血管内皮抑制素的治疗方法。在放疗前 1 周开始静脉滴注重组人血管内皮抑制素 15 mg + 500 ml 生理盐水,连续 14 天,并辅以甘露醇、地塞米松等药物对症处理。放疗方法:患者取仰卧位,面罩固定头部,行增强 CT 定位,扫描范围为颅顶至环状软骨,层厚 2 mm。将定位图像传至 ECLIPSE 计划系统,与颅脑 MRI 图像相融合。于计划系统上勾画肿瘤区(GTV),GTV 外放

2 mm 作为胶质瘤计划靶区 (PGTV), 并勾画相关危及器官。处方剂量: 调强放疗 (IMRT) 6Mv-X 95% PGTV 30Gy/5Gy/6f (肿瘤体积 $\leq 30 \text{ cm}^3$) 或 95% PGTV 40Gy/4Gy/10f (肿瘤体积 $> 30 \text{ cm}^3$)。

(3) 观察指标: 治疗期间患者每周检查血常规、肝肾功能、电解质、心电图等, 用于评价不良反应。随访时间截至 2020 年 11 月 31 日。

(4) 疗效及不良反应评估: 患者的疗效评价依据 RANO 标准^[8-9]。于放疗结束后 6 周评价近期疗效, 评价结果分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 及病情进展 (PD)。客观缓解率 (ORR) = (CR + PR)/总例数 $\times 100\%$ 。无进展生存 (PFS) 期从放疗结束直至肿瘤进展。总生存 (OS) 期从放疗结束至患者死亡或随访期截止。不良反应评定按照不良事件通用术语 (CTCAE V4.03) 进行评估。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布的计量资料以 $M(\min, \max)$ 表示, 计数资料以例和百分比表示。采用生存曲线对高级别 (Ⅲ级和Ⅳ级) 患者的病理类型分类进行生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料和临床资料: 21 例患者中男 11 例, 女 10 例, 年龄 28 ~ 67 岁, 平均年龄 (50.90 ± 11.14) 岁, 中位肿瘤体积为 $20(4, 55) \text{ cm}^3$, 中位放射野的数量为 7(5, 10) 个野。所有患者初次放疗与再次放疗间隔时间均 > 9 个月。其中 2 例患者为Ⅱ级胶质瘤, 19 例患者为Ⅲ ~ Ⅳ级胶质瘤。

2. 近期疗效评估结果: 患者的 ORR 为 76.2%, 其中 CR 5 例 (23.8%), PR 11 例 (52.4%), SD 4 例 (19.0%), PD 1 例 (4.8%)。

3. PFS 期及 OS 期结果: 截至到最终的随访时间, 18 例 (85.7%) 患者已经死亡。患者的中位 PFS 期为 7.2(4.5, 15.0) 个月, 1 年存活率是为 52.4% (11 例)。21 例患者的中位 OS 期为 13.2(6.3, 20.1) 个月。将 19 例高级别 (Ⅲ级和Ⅳ级) 患者的病理类型分类进行生存分析, 结果显示患者的中位 OS 期与病理类型有关 ($P < 0.01$)。Ⅲ级胶质瘤患者的中位 OS 期为 18.3(16.5, 20.1) 个月, Ⅳ级胶质瘤患者的中位 OS 期为 10.0(8.8, 11.2) 个月。见图 1。

4. 安全性评价分析: 随访期间有 1 例患者出现高血压, 无患者出现蛋白尿。仅 2 例患者在放疗后出现神经症状 (癫痫、认知功能障碍等) 加重。所有患者临床和影像学随访结果未见放射性脑坏死, 不良反应大

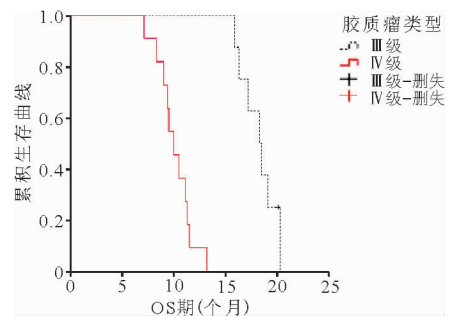


图 1 高级别复发性脑胶质瘤患者的生存曲线

多经对症处理后, 症状缓解。见表 1。

表 1 21 例复发性脑胶质瘤患者的不良反应情况 [例, (%)]

不良反应类型	1 级	2 级	3 级	4 级	总数
头晕	8(38.1)	2(9.5)	1(4.8)	0(0)	11(52.4)
头痛	4(19.0)	1(4.8)	0(0)	0(0)	5(23.8)
恶心、呕吐	4(19.0)	1(4.8)	0(0)	0(0)	5(23.8)
高血压	1(4.8)	0(0)	0(0)	0(0)	1(4.8)
蛋白尿	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
现有神经症状恶化 ^a	-	-	-	-	2(9.5)

注: a: 现有神经症状恶化不分级

讨 论

恶性胶质瘤尤其是高级别胶质瘤患者的复发率较高, 预后较差。目前对复发性恶性胶质瘤的治疗方式主要是二次手术、再程放疗及化疗^[10]。二次手术可以改善患者的 OS 期, 但仅不到 30% 的患者有手术机会^[11]。虽然化疗也能提高患者的 OS 期, 但同时也会带来严重的不良反应。近年来, 再程放疗作为复发性恶性胶质瘤的可选治疗手段, 逐年受到重视^[2]。既往对于复发性胶质瘤的再程放疗多采用常规分割模式, 然而其治疗周期长、疗效有限, 患者的中位 OS 期约为 10.0 个月^[12]。

大分割放疗通过提高单次分割剂量, 可有效提高肿瘤局部控制率^[13]。多项研究结果表明, 大分割放疗对于复发性恶性胶质瘤已经展现了较好的疗效^[1, 3-5]。然而, 脑组织作为晚反应组织, 对单次分割剂量的敏感性较高。因此, 大分割放疗可能造成严重的放射性脑坏死。相关研究报道显示, 单纯大分割放疗治疗复发性高级别胶质瘤后放射性脑坏死比例高达 12.5%, 且伴有较重的恶心、呕吐、头晕、头痛等临床症状^[14], 限制了其在临床中的应用。因此, 探索降低大分割放疗所致的不良反应 (尤其是放射性脑坏死) 的辅助治疗手段对于推广大分割放疗应用于复发性脑胶质瘤患者的治疗具有重要意义。

贝伐珠单抗作为经典的抗血管生成药物, 可通过竞争性抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 与内皮细胞表

面的 VEGF 受体 (VEGFR) 相结合,抑制新生血管生成,降低血管通透性^[15],使肿瘤血管正常化,被广泛应用于难治性脑水肿,且对降低放射性脑坏死的发生有重要意义^[6]。Park 等^[7]研究发现,对复发性恶性脑胶质瘤患者采用 16 Gy 单次照射时,使用贝伐珠单抗组的患者放射性脑坏死率为 9%,而未使用该药物的患者放射性脑坏死率高达 43%。综合多项临床研究结果表明,大分割放疗联合贝伐珠单抗治疗复发性脑胶质瘤的中位 OS 期为 9.3~12.5 个月,中位 PFS 期为 5.1~7.3 个月,放射性脑坏死的发生率 <5%,且头痛、头晕、现有神经症状恶化等相关临床症状明显减轻^[1,16-17],展现出了大分割放疗联合抗血管生成药物在复发性恶性胶质瘤治疗中的应用前景。

小分子酪氨酸激酶抑制剂 (如阿帕替尼、安罗替尼等)也是抗肿瘤血管生成药物。虽可改善患者的脑水肿,但其高血压、蛋白尿、恶心呕吐及骨髓抑制等不良反应较多,且多应用于脑转移瘤,在复发性脑胶质瘤中并不适用^[6,18]。

重组人血管内皮抑制素是一种泛靶点血管内皮细胞抑制剂^[6]。其能特异性抑制新生血管的内皮细胞迁移,诱导内皮细胞凋亡,并可下调肿瘤细胞表面的 VEGF 表达水平及蛋白水解酶的活性,多靶点发挥抗血管生成作用,也能改善肿瘤组织乏氧,提高放疗的敏感性^[19-20]。廖洪映等^[21]研究了重组人血管内皮抑制素联合全脑放疗对肺腺癌伴多发脑转移患者疗效的影响,结果提示重组人血管内皮抑制素联合放疗可提高患者的局部近期疗效,并降低患者的脑水肿指数。

在本研究中,21 例患者采用大分割放疗联合重组人血管内皮抑制素的治疗方式,近期疗效好,ORR 为 76.2%,中位 PFS 期为 7.2 个月,中位 OS 期为 13.2 个月,与已有的关于大分割放疗联合贝伐珠单抗治疗复发性脑胶质瘤的疗效报道类似^[16-17],不良事件发生率低,且多数为 1 级和 2 级,治疗及随访期未发现放射性脑坏死,提示大分割放疗联合重组人血管内皮抑制素对复发性脑胶质瘤患者是安全有效的临床治疗方法。

综上所述,对于复发性脑胶质瘤患者,大分割放疗联合重组人血管内皮抑制素的治疗方式安全有效,值得在临床中推广。但本研究仍存在一定的局限性,脑胶质瘤的发病率较低,单中心临床研究样本量少,且为回顾性研究,需要进一步的多中心、大样本的前瞻性研究来验证。

参 考 文 献

[1] Hu YJ, Chen D, Zhang LF, et al. Efficacy and Safety of Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Recurrent Malignant Gliomas: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2019, 127: 176-185.

[2] Nieder C, Andrasschke NH, Grosu AL. Re-irradiation for Recurrent Primary Brain Tumors[J]. Anticancer Res, 2016, 36(10): 4985-4995.

[3] Hu YJ, Zhang LF, Ding C, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy combined with chemotherapy or not in the management of recurrent malignant gliomas: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2019, 183: 105401.

[4] Reynaud T, Bertaut A, Farah W, et al. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy as a Salvage Therapy for Recurrent High-Grade Gliomas: Single-Center Experience[J]. Technol Cancer Res Treat, 2018, 17: 1533033818806498.

[5] Scoccianti S, Francolini G, Carta GA, et al. Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: A comprehensive literature review to provide practical answers to frequently asked questions[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 126: 80-91.

[6] 马晓云, 李全福, 姜彩虹, 等. 抗血管生成药物治疗恶性脑水肿的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(20): 3736-3742.

[7] Park KJ, Kano H, Iyer A, et al. Salvage gamma knife stereotactic radiosurgery followed by bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a case-control study[J]. J Neurooncol, 2012, 107(2): 323-333.

[8] Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(11): 1963-1972.

[9] 王文岩, 薛晓英. 2020 年低级别脑胶质瘤诊疗指南解读[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(9): 993-998, 1074.

[10] Prabhu VC, Barton KP, Walsh S, et al. Recurrent Malignant Gliomas: Treatment Options and Their Effect on Patient's Quality of Life[J]. World Neurosurg, 2017, 103: 906-910.

[11] Montemurro N, Perrini P, Bianco MO, et al. Second surgery for recurrent glioblastoma: A concise overview of the current literature[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 142: 60-64.

[12] Post CCB, Kramer MCA, Smid EJ, et al. Patterns of re-irradiation for recurrent gliomas and validation of a prognostic score[J]. Radiother Oncol, 2019, 130: 156-163.

[13] Romanelli P, Conti A, Pontoriero A, et al. Role of stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme[J]. Neurosurg Focus, 2009, 27(6): E8.

[14] Kim B, Soisson E, Duma C, et al. Treatment of recurrent high grade gliomas with hypofractionated stereotactic image-guided helical tomotherapy[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2011, 113(6): 509-512.

[15] 孟令新, 曾琴琴, 孟芹, 等. 安罗替尼与贝伐珠单抗分别联合紫杉醇加卡铂治疗晚期肺腺癌的临床效果[J]. 中国医药, 2019, 14(8): 1164-1168.

[16] Shapiro LQ, Beal K, Goenka A, et al. Patterns of Failure After Concurrent Bevacizumab and Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy for Recurrent High-Grade Glioma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 85(3): 636-642.

[17] Flieger M, Ganswindt U, Schwarz SB, et al. Re-irradiation and bevacizumab in recurrent high-grade glioma: an effective treatment option[J]. J Neurooncol, 2014, 117(2): 337-345.

[18] Ma J, Pi G, Bi J, et al. Concurrent Apatinib and Brain Radiotherapy in Patients With Brain Metastases From Driver Mutation-negative Non-small-cell Lung Cancer: Study Protocol for an Open-label Randomized Controlled Trial[J]. Clin Lung Cancer, 2021, 22(2): e211-e214.

[19] Mohajeri A, Sanaei S, Kiafar F, et al. The Challenges of Recombinant Endostatin in Clinical Application: Focus on the Different Expression Systems and Molecular Bioengineering[J]. Adv Pharm Bull, 2017, 7(1): 21-34.

[20] Meng MB, Jiang XD, Deng L, et al. Enhanced radioresponse with a novel recombinant human endostatin protein via tumor vasculature remodeling: experimental and clinical evidence[J]. Radiother Oncol, 2013, 106(1): 130-137.

[21] 廖洪映, 张健, 伍传新, 等. 内皮抑素提高全脑放疗治疗肺腺癌多发脑转移的疗效[J]. 广州医科大学学报, 2017, 45(3): 27-30.

(收稿日期: 2020-12-16)

(本文编辑: 余晓曼)